Macroglobulinémie de Waldenström

Son diagnostic est souvent simple, basé sur la mise en évidence d'une IgM monoclonale et d'une prolifération lymphoplasmocytaire dans la moelle ou les organes lymphoïdes, mais parfois une complication, telle qu'une neuropathie périphérique, peut être révélatrice. Les progrès actuels sont thérapeutiques, et le rôle grandissant de médicaments comme la fludarabine et le rituximab vont modifier la prise en charge des patients dans les prochaines années.

Jean-Claude Brouet*

Reconnue dès 1944 par Waldenström, la macroglobulinémie est habituellement définie par l'association d'une immunoglobuline M (IgM) monoclonale sérique et d'une prolifération lymphoïde médullaire polymorphe comportant lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes mûrs. La macroglobulinémie de Waldenström est donc une hémopathie lymphocytaire chronique touchant la cellule B.[1]

Cependant, tant les études cliniques que biologiques (phénotype des cellules lymphoïdes pathologiques) attestent d'une assez grande hétérogénéité : certaines formes sont proches des leucémies lymphoïdes chroniques, d'autres des lymphomes de la zone marginale. En fait, cette discussion nosologique retentit peu sur la prise en charge des malades. Le taux de l'IgM monoclonale n'est pas un élément décisif, et des hémopathies lymphoïdes parfaitement définies comme la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes folliculaires, les lymphomes de la zone marginale, voire certains lymphomes à grandes cellules, peuvent s'accompagner d'une IgM monoclonale sérique à des taux élevés. Une étude attentive de la prolifération lymphoïde associée à une IgM monoclonale est donc une étape nécessaire avant toute discussion thérapeutique.

La macroglobulinémie de Waldenström est une affection originale puisqu'elle tire ses symptômes soit de l'infiltration lymphoplasmocytaire (médullaire, ganglionnaire mais aussi viscérale), soit de la présence de l'IgM monoclonale qui, par son poids moléculaire élevé, peut entraîner hémodilution, hyperviscosité, symptômes hémorragiques. En dehors de ces complications liées à ces caractéristiques physicochimiques, l'IgM monoclonale peut entraîner des symptômes liés à son activité anticorps. En effet, fréquemment, l'IgM monoclonale a une activité auto-anticorps (15 à 20 % des cas) responsable notamment d'hémolyse auto-immune, de neuropathie périphérique et de vascularite (cryoglobulinémie mixte).

QUAND ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC DE MACROGLOBULINÉMIE ?

L'incidence annuelle de la macroglobulinémie de Waldenström est d'environ 1/200 000, l'âge moyen lors du diagnostic est de 60 ans. Il existe une prédominance masculine nette (2 cas sur 3). Habituellement, l'analyse des antécédents des malades ne met pas en évidence de facteurs favorisants. Cependant, l'existence d'une prédisposition

* *Unité d'immuno-hématologie. Hôpital Saint-Louis, 75475 PARIS Cedex 10. Courriel : jc.brouet@paris7.jussieu.fr*

familiale génétique ou liée à l'environnement apparaît certaine. Outre l'IgM monoclonale, il peut exister au sein d'une même famille une incidence anormalement élevée d'anomalies immunologiques (auto-anticorps, hypo- ou hyper-gammaglobulinémie).[2]

La macroglobulinémie de Waldenström est souvent reconnue devant une asthénie progressive, une anémie, une complication ou une localisation viscérale inhabituelle (*v.* tableau). Elle est fréquemment dépistée à l'occasion d'examens biologiques systématiques révélant une augmentation de la vitesse de sédimentation ou la présence d'une immunoglobuline monoclonale sur une électrophorèse des protéines sériques. Chez un petit nombre de malades, elle est révélée par une altération de l'état général, une asthénie, un amaigrissement, une fébricule ou un syndrome inflammatoire biologique. La responsabilité de la macroglobulinémie de Waldenström ne peut être retenue qu'après élimination d'autres causes d'inflammation chronique.

Cliniquement, il existe une hépato-splénomégalie et (ou) des adénopathies périphériques chez environ la moitié des malades symptomatiques. Une échographie abdominale peut retrouver des adénopathies profondes.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

L'hémogramme peut montrer des anomalies portant sur les 3 lignées hématopoïétiques. Une anémie est fréquente, normochrome, normocytaire ; elle témoigne souvent d'une hémodilution liée à une augmentation du volume plasmatique en raison de la présence de l'IgM monoclonale sérique. Cette hypervolémie est d'autant plus fréquente et plus importante que le taux de l'IgM est élevé et elle s'observe essentiellement lorsque ce taux dépasse 30 g/L. Une étude isotopique des volumes globulaire et plasmatique est donc nécessaire pour apprécier son importance et la distinguer d'une anémie vraie témoignant d'une insuffisance médullaire.

Une hyperleucocytose est fréquente, rarement supérieure à 15 000/mm^3. La formule sanguine est le plus souvent normale ; dans un tiers des cas, il existe un nombre absolu de lymphocytes circulants augmenté (supérieur à 4 000/mm^3). Cependant, même en l'absence d'hyperlymphocytose, il existe dans le sang périphérique une population monoclonale de lymphocytes B, témoignant du caractère leucémique de l'hémopathie lymphoïde. Une augmentation modérée des monocytes et des éosinophiles peut être constatée. Une thrombopénie s'observe initialement chez 10 % des malades. Elle apparaît plus souvent centrale que périphérique.[3] Plus rarement, le chiffre des plaquettes est augmenté, en dehors de tout syndrome inflammatoire associé.

Le diagnostic de l'hémopathie lymphoïde repose sur le myélogramme qui met en évidence une infiltration lymphoïde d'importance variable représentant 20 à 100 % des éléments médullaires. Cette infiltration est souvent remarquable par son polymorphisme dont témoigne la présence d'un contingent plus ou moins important de cellules lymphoplasmocytaires et plasmocytaires ; ces dernières représentent en général moins de 10 % des éléments lymphoïdes et leur morphologie est normale. Des études immuno-phénotypiques confirment ce polymorphisme en montrant l'expression variable des antigènes de la lignée B jusqu'au stade de plasmocyte (CD19, CD20, CD22) ainsi que l'expression différentielle en fonction de la différenciation lymphoplasmocytaire des IgM (et IgD) de surface et intracytoplasmiques. L'expression du marqueur CD5 est présente dans la moitié des observations. Il n'y a pas d'expression du CD10 ; l'expression du CD23 est inhabituelle. Les cellules lymphoïdes sécrètent de l'interleukine 6.[4]

Il est de rares cas où prédomine une plasmocytose médullaire dystrophique. Des éléments cliniques et radiologiques (lésions osseuses) peuvent alors être superposables à ceux d'un myélome multiple. Ailleurs, au contraire, il existe une infiltration monomorphe de lymphocytes évoquant une leucémie lymphoïde chronique. La présence de mastocytes, de précurseurs éosinophiles, de vacuoles intranucléaires ou intracytoplasmiques dans les cellules lymphoïdes représente autant d'arguments évocateurs d'une macroglobulinémie.

La biopsie médullaire peut préciser l'importance de la prolifération lymphoïde et révèle habituellement une infiltration nodulaire interstitielle. Elle n'est indiquée que lorsque les constatations du myélogramme ne sont pas décisives ou que l'étalement médullaire est pauvre, ce qui n'est pas exceptionnel. En effet, on peut constater sur la biopsie médullaire une hypoplasie myéloïde et une fibrose réticulinique qui apparaît plus fréquente que dans les autres hémopathies lymphocytaires chroniques.

Symptômes cliniques de la maladie de Waldenström

CAUSE	SYMPTÔMES
Infiltration lymphoïde	cytopénie fièvre sueurs nocturnes amaigrissement adénopathies splénomégalie hépatomégalie
IgM monoclonale	
Propriétés physico-chimiques	hyperviscosité hypervolémie hémorragies amylose
Activité anticorps	cryoglobulinémie maladie des agglutinines froides neuropathie démyélinisante

Tableau

L'infiltration lymphoplasmocytaire peut être observée sur l'adénogramme, éventuellement sur une biopsie ganglionnaire qui n'est indiquée que s'il existe une incertitude sur la variété de l'hémopathie lymphoïde (myélogramme non caractéristique) ou lorsque l'on soupçonne une complication (syndrome de Richter).

L'étude des protides sériques permet la caractérisation de l'IgM monoclonale. L'électrophorèse des protéines sériques met en évidence une famille de molécules anormalement homogènes (« pic ») migrant en β ou en γ-globulines. L'immunoélectrophorèse ou l'immunofixation caractérise l'IgM monoclonale portant des chaînes légères κ ou λ. Le taux sérique de l'IgM monoclonale doit être évalué à partir du tracé électrophorétique, car les dosages pondéraux par immunodiffusion radiale ou néphélémétrie donnent des résultats peu fiables. Il est donc inutile, pour surveiller l'évolution de la macroglobulinémie, de pratiquer des dosages répétés d'IgM. Il peut exister une diminution du taux des IgG et des IgA ; une diminution profonde du taux des immunoglobulines polyclonales est moins fréquente et moins intense que dans le myélome. Parfois, la présence de l'IgM est associée à une hyper-gammaglobulinémie polyclonale portant essentiellement sur les IgG. Il n'est pas exceptionnel de constater la présence d'une seconde immunoglobuline monoclonale, souvent de classe IgM elle aussi. L'IgM monoclonale est cryoprécipitante chez 5 % des malades environ (cryoglobuline de type I). Ailleurs, l'immunoglobuline monoclonale a une activité rhumatoïde et s'associe à des IgG polyclonales (cryoglobuline mixte de type II).

L'étude des protéines urinaires après concentration montre, dans les 3 cas sur 4, une protéinurie de Bence-Jones dont le taux est faible, rarement au-delà de 1 g/24 h. Néanmoins, lorsque l'excrétion est importante, des complications rénales peuvent s'observer.

COMPLICATIONS, LOCALISATIONS VISCÉRALES

Cytopénies

Une anémie hémolytique auto-immune survient chez environ 10 % des malades. Le test de Coombs est positif, de type complément ou IgG. Dans le premier cas, il faut rechercher une maladie chronique des agglutinines froides où l'IgM monoclonale sérique a une activité anticorps anti-globules rouges dirigée habituellement contre le système antigénique Ii, parfois contre d'autres antigènes du globule rouge (Pr, Gd). Lorsque le test de Coombs est positif de type IgG, la spécificité est identique à celle de l'anémie hémolytique idiopathique, c'est-à-dire dirigée contre un antigène du locus Rh.

Une neutropénie et (ou) une thrombopénie vraisemblablement d'origine centrale s'observent dans moins de 10 % des cas lors du diagnostic. Habituellement, elles se corrigent sous chimiothérapie mais rendent extrêmement difficile la conduite du traitement et peuvent être à l'origine de complications infectieuses ou hémorragiques. Ces cytopénies peuvent être aggravées par l'utilisation de chimiothérapies utilisant les analogues des nucléosides. Au cours de l'évolution, et notamment lorsque l'hémopathie lymphoïde progresse malgré le traitement, l'insuffisance médullaire est habituelle.

Hémorragies

Des symptômes hémorragiques, cutanés, muqueux ou rétiniens compliquent un tiers des macroglobulinémies de Waldenström. Ils sont souvent indépendants de l'existence d'une thrombopénie ; il existe fréquemment une interaction physique entre les plaquettes ou les monomères de fibrine d'une part et l'IgM monoclonale d'autre part, entraînant des troubles de l'hémostase primaire ou de la fibrinoformation.[3] Il existe aussi des interactions mal comprises avec certains facteurs de la coagulation (allongement du temps de Quick). Ces complications s'observent essentiellement lorsque le taux de l'IgM monoclonale est élevé, et les plasmaphérèses sont un traitement efficace.

Hyperviscosité

Lorsque le taux d'IgM est élevé (supérieur à 40 g/L), une hyperviscosité est possible. La viscosité sérique est alors 4 fois supérieure à celle d'un sérum normal. Le plus souvent, les symptômes sont neurosensoriels avec des lésions au fond d'œil caractéristiques. Là encore, des plasmaphérèses permettent une correction rapide des anomalies.

Signes neurologiques

Les signes neurologiques centraux sont rares en dehors d'un syndrome d'hyperviscosité. Une infiltration lymphoplasmocytaire périvasculaire et localisée à la substance blanche peut en être responsable. Une polyneuropathie périphérique peut traduire une infiltration méningo-radiculaire. La ponction lombaire peut retrouver un excès de cellules lympho-plasmocytaires ; la résonance magnétique nucléaire permet d'identifier les zones pathologiques.[5]

CE QUI EST NOUVEAU

- La macroglobulinémie de Waldenström recouvre sans doute des entités cliniques distinctes ; elle est proche des lymphomes de la zone marginale, lorsqu'il existe des localisations viscérales (estomac, poumons, glandes lacrymales ou salivaires). L'étude phénotypique des lymphocytes anormaux ainsi que leur étude morphologique sont donc indispensables avant toute décision thérapeutique.
- À côté des traitements classiques utilisant alkylants et analogues des nucléosides, les possibilités thérapeutiques comprennent aussi l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD20, et une chimiothérapie intensive suivie de greffe autologue ou allogénique dont les résultats doivent encore être évalués.

Une neuropathie périphérique peut compliquer 5 % des macroglobulinémies de Waldenström. Il s'agit le plus habituellement d'une polyneuropathie symétrique à prédominance sensitive de survenue insidieuse et d'évolution chronique.[6] L'existence d'une ataxie et d'un tremblement est évocatrice. Le liquide céphalorachidien montre une hyperprotéinorachie sans réaction cellulaire. Les données électrophysiologiques et histologiques confirment l'existence d'une neuropathie démyélinisante avec ralentissement des vitesses de conduction et, de manière caractéristique, augmentation des latences distales. Dans ces observations, l'IgM monoclonale a fréquemment une activité anticorps dirigée contre la glycoprotéine associée à la myéline ou contre divers glycolipides ou gangliosides du système nerveux.[6] L'association d'une IgM monoclonale à une neuropathie motrice avec atteinte du motoneurone a également été observée ; l'IgM peut avoir une activité anticorps dirigée contre le ganglioside GM1.

Symptômes rénaux

Une néphropathie glomérulaire est rare au cours de la macroglobulinémie de Waldenström. Elle témoigne de l'existence d'une cryoglobulinémie de type I ou II, plus rarement d'une amylose. Des dépôts d'IgM obstruant les lumières capillaires glomérulaires, sans prolifération cellulaire associée, sont caractéristiques. L'infiltration lymphoplasmocytaire des reins peut entraîner une insuffisance rénale.

Symptômes gastro-entérologiques

Les manifestations hépatiques, hors infiltration lymphoplasmocytaire sont rares ; une hypertension portale présinusoïdale, des dépôts de chaînes légères, une hyperplasie nodulaire régénérative ou une péliose ont été rapportés. Les localisations gastro-intestinales sont rares. Au niveau gastrique, il peut exister des lésions tumorales ulcérées ou infiltratives. L'atteinte intestinale se révèle par une diarrhée associée à des signes de malabsorption. Les biopsies digestives montrent un envahissement du chorion par des cellules lymphoplasmocytaires parfois associé à des dépôts extracellulaires d'IgM. Ces derniers, lorsqu'ils sont localisés dans des adénopathies mésentériques, entraînent des lymphangiectasies et une entéropathie exsudative.[3]

Localisations lymphoïdes viscérales

L'infiltration lymphoplasmocytaire est, sur le plan anatomique, retrouvée au niveau de tous les organes.[3] Elle peut se traduire sur le plan pulmonaire par des images nodulaires uniques ou multiples, ou une infiltration interstitielle dominant aux bases. Des localisations pleurales peuvent être associées (le liquide pleural contient alors l'IgM monoclonale, et la biopsie de la plèvre montre une infiltration lymphoplasmocytaire). L'infiltration osseuse entraîne rarement une ostéoporose décelable radiologiquement. Il peut exister des lésions lytiques alors même que l'infiltration lymphoplasmocytaire reste caractéristique de la macroglobulinémie de Waldenström. Les arthrites microcristallines venant compliquer une cryoglobuline sont exceptionnelles ; quelques observations d'arthrite liée à l'infiltration lymphoplasmocytaire de la métaphyse des os longs ou de la synoviale ont été signalées. L'infiltration lymphoplasmocytaire du derme peut être responsable de lésions nodulaires, érythémateuses ou violacées localisées au visage. Des lésions papuleuses peuvent contenir un matériel hyalin riche en IgM. Enfin, des localisations lymphoplasmocytaires musculaires, cardiaques, ophtalmiques, des glandes lacrymales ou salivaires ont été décrites.

POUR LA PRATIQUE

La macroglobulinémie de Waldenström associe une hémopathie lymphoplasmocytaire sanguine, médullaire, splénique et ganglionnaire et une IgM monoclonale. Les symptômes cliniques sont liés soit à l'infiltration lymphoïde, soit à la présence de l'IgM monoclonale par ses propriétés physicochimiques (hypervolémie, hyperviscosité, syndrome hémorragique) ou son activité anticorps (maladie des agglutinines froides, neuropathie périphérique).
La durée d'évolution, sous chimiothérapie, est d'une dizaine d'années. La chimiothérapie n'est utile que chez les malades symptomatiques. Le décès est habituellement lié à une insuffisance médullaire satellite de la progression de l'hémopathie lymphoïde, ou bien à la survenue de complications notamment un syndrome de Richter (lymphome à grandes cellules).

Syndrome de Richter

La survenue au cours d'une maladie de Waldenström d'un lymphome à grandes cellules ou immunoblastique de haute malignité (syndrome dit de Richter) est une complication redoutée, observée chez 5 à 10 % des malades. Le diagnostic est généralement évoqué devant une altération de l'état général, une fièvre, une augmentation du volume des adénopathies ou de localisations extraganglionnaires. Le diagnostic repose, selon les cas, sur l'adénogramme, la biopsie ganglionnaire, le myélogramme, la biopsie médullaire. Les études immunologiques et génétiques montrent que les cellules de la prolifération immunoblastique dérivent habituellement du clone de cellules B responsable de la macroglobulinémie.

ÉVOLUTION, SURVEILLANCE, INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Lorsque la maladie de Waldenström est asymptomatique, aucun traitement n'est nécessaire. La durée médiane chez ces malades avant la survenue de symptômes justifiant un traitement est d'environ 7 ans. L'évolution est difficilement prévisible chez les patients asymptomatiques. Cependant, l'exis-

tence d'un taux d'hémoglobine inférieur à 11,5 g/L, d'un taux élevé de β2-microglobuline (supérieur à 3 mg/dL) et un taux d'IgM monoclonale supérieur à 30 g/L sont autant de paramètres associés à un risque élevé de progression.[7] Le taux de réponses et la survie, sont identiques chez ces malades et ceux chez qui un traitement est nécessaire d'emblée.

L'électrophorèse des protéines sériques, réalisée 2 à 3 fois par an, permet, avec l'examen clinique, d'apprécier la nécessité d'un traitement. Celui-ci peut reposer sur des agents alkylants ou bien des analogues des nucléosides. Le chlorambucil est le plus conventionnel. La dose est de 0,1 mg/kg/jour. Un hémogramme tous les 15 jours puis tous les mois est nécessaire pour apprécier la tolérance hématologique et ajuster la dose. Des cures intermittentes de chlorambucil à fortes doses durant 5 jours ont été proposées avec des résultats analogues. Le traitement mérite d'être poursuivi jusqu'à la phase dite de plateau où sa poursuite n'entraîne plus de diminution du taux de l'immunoglobuline monoclonale. Il est habituellement recommandé de suspendre le traitement après une phase de plateau de 6 à 12 mois.[3] La rémission peut durer de 6 mois à 8 ans. D'autres agents alkylants peuvent être utilisés d'emblée ou après échec du chloraminophène (cyclophosphamide, melphalan).

L'utilisation d'analogues nucléosidiques (fludarabine ou 2-chloro-déoxyadénosine) permet une rémission chez 30 à 60 % des malades. Leur place en tant que traitement initial reste à définir.[8, 9]

La rémission se définit comme une amélioration des symptômes cliniques et une réduction d'au moins 50 à 75 % du taux de l'IgM monoclonale. Il est rare que l'on obtienne une rémission complète avec disparition des anomalies cliniques et biologiques (IgM monoclonale).

En cas d'échec thérapeutique, ou lorsque, après une rémission, la maladie n'est plus sensible à la monochimiothérapie, on peut discuter une polychimiothérapie (prednisone, cyclophosphamide, adriamycine). Chez les malades traités initialement par alkylants, l'utilisation d'analogues des nucléosides entraîne une rémission chez environ le tiers des malades.

La première rémission dure en moyenne 3 à 5 ans et la survie globale chez ces malades est en moyenne de 8 ans. Les discussions thérapeutiques actuelles,[10] afin d'améliorer ces résultats, intègrent l'utilisation d'une polychimiothérapie initiale, l'utilisation d'anticorps monoclonaux, des chimiothérapies intensives suivies d'une greffe autologue ou allogénique. Ainsi, la combinaison fludarabine-cyclophosphamide-anticorps anti-CD20 permet un taux élevé de rémissions, parfois complètes ; cependant, le devenir à long terme de ces malades n'est pas connu, et les risques thérapeutiques (immunodépression) ne sont pas négligeables. Les chimiothérapies intensives associant différents agents cytotoxiques, avec ou sans irradiation corporelle totale suivies d'une autogreffe, sont susceptibles d'entraîner des rémissions, assez souvent complètes chez des malades réfractaires aux traitements conventionnels. La place de ces traitements dans la macroglobulinémie de Waldenström reste à établir. La greffe peut être autologue, et les cellules hématopoïétiques doivent être recueillies au mieux avant tout traitement cytotoxique ou par analogues de nucléosides, ce qui implique de modifier la stratégie thérapeutique chez les malades jeunes. La greffe allogénique, notamment après conditionnement atténué, n'a jusqu'à présent concerné qu'un petit nombre de malades et son indication reste donc encore à évaluer.

Les causes de décès les plus fréquentes sont la progression de la maladie lymphoïde et la survenue de complications infectieuses favorisées par une éventuelle neutropénie et par le déficit immunitaire humoral et cellulaire lié à la maladie et au traitement. ■

SUMMARY Waldenström's macroglobulinemia

Waldenström's macroglobulinemia associates a serum monoclonal IgM and a lymphoplasmacytic infiltration of bone marrow, spleen, lymph nodes and various organs. Clinical symptoms are related either to the lymphoid disorder or to the physico-chemical characteristics or antibody activity of the monoclonal IgM. Visceral infiltration may target stomach small bowel, lungs, exocrine glands or skin. Major complications include bone marrow failure, auto-immune cytopenia, occurrence of large cell lymphoma and infections (related either to the humoral immunodeficiency or to chemotherapy). Asymptomatic macroglobulinemia does not deserve any treatment. Otherwise, alkylating agents or nucleoside analogues are first line agents. The benefit of monoclonal antibodies, high dose chemotherapy followed by auto or allogenic stem cell graft is currently assessed.

Rev Prat 2006 ; 56 : 25-30

RÉSUMÉ Macroglobulinémie de Waldenström

Reconnue dès 1944 par Waldenström, la macroglobulinémie est habituellement définie par l'association d'une IgM monoclonale sérique et d'une prolifération lymphoïde médullaire polymorphe comportant lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes mûrs. Les symptômes cliniques peuvent être liés soit à l'infiltration tumorale, notamment médullaire, ganglionnaire et splénique, soit à l'IgM monoclonale par ses propriétés physicochimiques (hypervolémie, hyperviscosité, amylose), ou son activité auto-anticorps (anémie hémolytique auto-immune de la maladie des agglutinines froides, maladie à complexes immuns des cryoglobulinémies mixtes, neuropathie périphérique démyélinisante lorsque l'IgM a une activité dirigée contre des protéines ou des glycolipides de la myéline). Une infiltration viscérale est possible (tube digestif, poumons, glandes exocrines, peau) et peut s'accompagner de dépôts in situ d'IgM. Les complications majeures sont hématologiques (cytopénie par insuffisance médullaire et parfois auto-immunité, évolution vers un lymphome à grandes cellules [syndrome de Richter]) et infectieuses, liées au déficit immunitaire propre à la macroglobulinémie ou favorisé par les traitements.
La macroglobulinémie est assez souvent asymptomatique lors du diagnostic et ne nécessite alors aucun traitement. Les maladies symptomatiques peuvent être traitées par agents alkylants ou analogues des nucléosides, permettant une survie moyenne de 5 à 10 ans après le début du traitement. La place des anticorps monoclonaux, notamment anti-CD20, isolément ou associés à la chimiothérapie, reste à évaluer. Les chimiothérapies intensives suivies d'autogreffe ou d'allogreffe après conditionnement atténué permettent d'obtenir des rémissions chez des malades réfractaires au traitement conventionnel, mais elles ne bénéficient actuellement que d'un recul relativement court.

RÉFÉRENCES

1. **Preud'homme JL, Seligmann M.** Immunoglobulins on the surface of lymphoid cells in Waldenström's macroglobulinemia. J Clin Invest. 1972;51:701-5.
2. **Seligmann M, Danon F, Mihaesco C, Fudenberg HH.** Immunoglobulin abnormalities in families of patients with Waldenström's macroglobulinemia. Am J Med. 1967;43:66-83.
3. **Brouet JC, Seligmann M.** Macroglobulinémie de Waldenström. In : Bernard J, Lévy JP, Varet B, eds. Hématologie. Paris : Flammarion, 1976:2445-83.
4. **Levy Y, Fermand JP, Navarro S, *et al.*** Interleukin 6 dependence of spontaneous in vitro differentiation of B cells from patients with IgM gammopathy. Proc Nat Acad Sci USA. 1990;87:3309-13.
5. **Abad S, Zagdanski AM, Brechignac S, Thiolere B, Brouet JC, Mariette X.** Neurolymphomatosis in Waldenström's macroglobulinemia. Br J Haematol. 1999;106:100-3.
6. **Brouet JC, Mariette X, Tsapis AA.** Sensorimotor polyneuropathy and monoclonal IgM : a review of clinical and immunologic features. Int J Clin Lab Res. 1992;22:201-5.
7. **Facon T, Brouillard M, Duhamel A, *et al.*** Pronostic factors in Waldenström's macroglobulinemia: a report of 167 cases. J Clin Oncol. 1993;11:1553-8.
8. **Dimopoulos MA, O'Brien S, Kantarjian H, *et al.*** Fludarabine therapy in Waldenström's macroglobulinemia. Am J Med. 1993;95:49-52.
9. **Dimopoulos MA, Kantarjian H, Estey E, *et al.*** Treatment of Waldenström macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Ann Intern Med. 1993;118:195-8.
10. **Treon SP, Morel P, Leblond V, Fermand JP.** Report of the Third International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma. 2005;5:215-97.

L'auteur n'a pas déclaré de conflit d'intérêts.

Immunoglobulines monoclonales : le répertoire

RECOMMANDATIONS, SOCIÉTÉS, ORGANISMES…

http://sfh.hematologie.net

La Société française d'hématologie regroupe sur son site toutes les infos nécessaires à ses membres : congrès, groupes, postes, etc. En cliquant sur le menu glissant « Recommandations » du menu « Informations professionnelles » : 2 options intéressantes. Pour le médecin, cliquer sur « Fiche de bon usage de prescription » permet de lire les *Recommandations 2005 de la Société française d'hématologie concernant le bon usage des érythropoïétines (Eprex, Neorecormon, Aranesp) en hématologie* ainsi que celles concernant le *bon usage du bortézomib (Velcade) en hématologie*. Pour le patient, choisir « Livret du patient », « Recommandations au patient », donne accès à un livret consacré au *Myélome multiple*.

http://afssaps.sante.fr/

L'Afssaps publie des Recommandations de bonne pratique. Sur la page d'accueil, cliquez sur « Documents et publications » puis choisissez… Vous pouvez aussi écrire myélome dans la case de recherche pour trouver les dernières publications touchant de près ou de loin au myélome.

ASSOCIATIONS, SITES…

www.myeloma.org

L'IMF (*International Myeloma Foundation*) a trois objectifs : le traitement, l'éducation et la recherche. Pour ce faire, l'IMF offre des programmes et des services pour aider la recherche, le diagnostic, le traitement et la prise en charge du myélome. Avec l'IMF, plus aucun patient ne devrait affronter seul son combat contre le myélome. Le site de l'IMF est polyglotte ! Cliquez sur le drapeau français et téléchargez d'intéressants documents pour vos patients : *Myélome multiple : un cancer de la moelle osseuse ; Le myélome multiple, guide du patient ; Comprendre la thérapie aux bisphosphonates ; Le traitement à la thalidomide.*
Pour les anglophones, de très nombreuses autres rubriques sont disponibles ! L'adhésion à l'association permet de participer à des séminaires, de recevoir une trousse gratuite de renseignements, le bulletin hebdo *Myeloma minute*…

www.myeloma-euronet.org

Le Réseau européen de groupes de patients atteints du myélome multiple donne beaucoup d'informations sur la maladie. Pour la France, il donne le nom de 4 associations de patients dédiées directement ou non au myélome : l'Association française & francophone pour l'information et la recherche sur le myélome multiple ; La ligue contre le cancer (www.ligue-cancer.asso.fr) ; l'Association pour la recherche sur le cancer (www.arc.asso.fr) ; Orphanet (www.orpha.net).

www.iwmf.com

La maladie de Waldenström a elle aussi son site multilingue. Cliquez sur le drapeau français, quelques informations intéressantes sur la maladie…

www.oncolor.org

Le réseau ONCOLOR (en Lorraine) a publié en 2002 un référentiel pour la prise en charge du myélome ; tapez « myélome » dans la case de recherche du menu « référentiels » ou essayez l'accès direct : http://www.oncolor.org/referentiels/hemato/myelome_print.pdf.

www.fnclcc.fr

La Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer met en ligne sur son site les Recommandations de bonne pratique (Professionnels de santé/Les recommandations – les SOR). À ce jour, rien sur le myélome mais un document sur les soins de support en cancérologie.

www.chu-rouen.fr/cismef/

Le Catalogue et index des sites médicaux francophones (CiSMeF) est très utile en recherche documentaire : cliquez sur l'un des espaces qui vous intéresse (patient ; recommandations…) ou entrez un mot clé dans la case recherche. Essayez avec myélome. Vous saurez aussitôt quels sont les mots clés utiles, leur équivalent MeSH, les liens vers les recommandations, les dernières publications sur le sujet…

www.myelomacanada.ca

Le site canadien Myélome canadien, dans son espace francophone, propose au *web-surfer* divers documents téléchargeables, en particulier dans les menus déroulants « Vivre avec le myélome » et « Éducation ». Le blog d'un patient, *Le journal d'Yvon,* permet de toucher de plus près ce qu'est « Vivre avec » : malheureusement, Yvon nous laisse sans nouvelles depuis août 2005… On s'inquiète, qu'est-il devenu ? Est-ce une panne d'ordinateur ou une panne de l'auteur ? On vote pour la panne d'ordinateur, car on s'était attachés à Yvon !